



Empowering the body to fight vascular diseases



## Information om teckning av units Företrädesemission i Annexin Pharmaceuticals AB (publ)

### VIKTIG INFORMATION

Denna informationsfolder är inte och ska inte anses utgöra ett prospekt enligt gällande lagar och regler. Annexin Pharmaceuticals AB:s (publ) ("Annexin" eller "Bolaget") prospekt innehåller bland annat en presentation av Annexin, emissionen och de risker som är förenade med en investering i Annexin och deltagande i erbjudandet. Informationsfoldern är inte avsedd att ersätta prospektet som grund för beslut att teckna units i Annexin och utgör ingen rekommendation att teckna units i Annexin. Investering som vill eller överväger att investera i Annexin uppmanas att läsa prospektet. Denna informationsfolder får inte offentliggöras, publiceras eller distribueras, direkt eller indirekt, inom eller till USA, Australien, Hongkong, Japan, Kanada, Nya Zeeland, Singapore, Sydafrika eller någon annan jurisdiktion där sådan åtgärd skulle vara olaglig eller föremål för legala restriktioner.



# En introduktion till Annexin

Annexin utvecklar den biologiska läkemedelskandidaten ANXV, ett rekombinant humant protein Annexin A5. Detta protein anses vara ett uråldrigt kroppseget försvarsprotein och uppvisar flera unika egenskaper<sup>i,ii</sup>. Förutom att Annexin A5 omedelbart hittar skadade celler:

- 1) bygger proteinet även en sköld i form av ett skyddande lager på cellytan<sup>iii</sup>
- 2) läker det skadade cellmembranet<sup>iv</sup>
- 3) minskar inflammationen<sup>v,vi,vii</sup>

Annexin A5 har på så sätt en tvåstegseffekt där det verkar omedelbart reparerande och långsiktigt anti-inflammatoriskt, speciellt i våra blodkärl och i hjärtat. Denna försvarsförmåga räcker inte till i vissa akuta kärlsjukdomstillstånd<sup>viii,ix</sup> och en oförmåga att producera Annexin A5 är kopplat till både kärlsjukdomar och åldrande<sup>x</sup>.

Genom att tillföra Annexin A5 och därigenom förbättra kroppens egen förmåga att skydda och reparera celler i kärlsystemet ser Bolaget stora möjligheter att kunna fylla ett behandlingsgap där viktiga kärlsjukdomsmekanismer i nuläget inte behandlas effektivt. Bolagets ledning anser att ANXV har potential i breda terapiområden. Behandling med ANXV är främst avsedd för akut behandling hos patienter med olika typer av kärlsjukdomar, även de med stora hjärt- och kärlsjukdomar där skador och inflammation i blodkärl spelar avgörande roll. ANXV är avsedd för intravenös behandling på sjukhus. Bolaget bedömer att ANXV har potential att bli *First-in-Class* för flera patientgrupper där det finns stora icke tillgodosedda medicinska behandlingsbehov.

## Med fokus på oftalmologi och retinal venocklusion (RVO)

Bolaget driver utvecklingsprogrammen för ANXV med målet att minimera risker och maximera värdet innan partnerskap, utlicensiering eller försäljning av projekten. Annexins strategi är att i egen regi genomföra kliniska effektstudier åtminstone till och med fas II på ett tids- och kostnadseffektivt sätt hos patienter med RVO där sannolikheten att påvisa effekt bedöms vara god. Annexin A5 har visat önskad effekt i prekliniska studier vid CRVO<sup>xi</sup> som är en kärlsjukdom i ögat där blodflödet i ögats ven blockeras. Detta kan leda till akut eller progressivt tilltagande blindhet och kan drabba vem som helst.

Samtidigt avser Bolaget att bibehålla och stärka Annexins position genom att underlätta den framtida utvecklingen av ANXV för bredare terapiområden genom att driva säkerhetsstudier samt klinisk fas I-studie som kan vara till grund för genomförande av framtida kliniska studier vid flera tilltänkta indikationer.

Bolaget anser att patentportföljen är stark och att dess omfattning är avgörande för att kunna använda ANXV i breda terapiområden på stora marknader med stora folksjukdomar som till exempel hjärtinfarkt (akut koronart syndrom, ACS) och perifer artärsjukdom i benen (*Peripheral Arterial Occlusive Disease, PAOD*). Strategin att bibehålla en bred patentportfölj siktar framförallt på att öka möjligheten för framtida partners/licenstagare/köpare att kunna genomföra flera kliniska effektstudier för att utvidga godkända indikationer, så kallad *label expansion*.



# Vd kommenterar

Med ANXVs stora potential för effekt i flera terapiområden följer också utmaningen att ta korrekt strategiskt beslut gällande val av prioriterade indikationer, och tillsammans med styrelsen har ledningen nu genomfört en genomgripande strategisk översyn av utvecklingsprogrammet, vilket vi kommunicerade i december. Detta arbete har resulterat i att vi nu har valt att prioritera retinal venocclusion (RVO) som indikation för utveckling av ANXV i egen regi.

Det finns starka vetenskapliga, kliniska och kommersiella motiv bakom beslutet att prioritera RVO. Förutom att vi får en relativt bred marknad och att det finns bra *ex vivo*-data som bekräftar verkningsmekanismen bedömer vi också att ANXV är den enda produkten under utveckling som förväntas kunna ta bort blockeringen i venen som orsakar RVO, vilket vi anser gör ANXV till en mycket attraktiv läkemedelskandidat vid behandling av RVO.

Det känns bra att vi nu efter en grundlig analys och utvärdering har landat i det viktiga beslutet att prioritera RVO och även gjort denna prioritering möjlig genom att säkra en exklusiv licens till ett amerikanskt patent som ger skydd för användning av ANXV vid behandling av RVO. Vi har samtidigt ingått ett prekliniskt samarbete med den franska forskningsorganisationen Institut National de la Transfusion Sanguine, i syfte att genomföra vissa kompletterande *ex vivo*-studier inför en kommande klinisk fas II-studie i RVO, samt för att underbygga en redan inlämnad patentansökan som ytterligare stärker skyddet för ANXV vid behandling av RVO i USA men också i andra regioner. Vi arbetar för att starta vår planerade fas I-studie under fjärde kvartalet i år, och vi räknar i så fall med att kunna påbörja en efterföljande fas II-studie i RVO under 2020.

Bolaget har tidigare kommunicerat möjligheten att ansöka om sär läkemedelsstatus för central retinal venocclusion (CRVO) hos EMA och FDA. Vår bedömning idag är att det finns en så pass tydlig regulatorisk väg fram för RVO att en separat satsning på CRVO, via sär läkemedelsstatus, inte skulle ge en nämnvärt snabbare och mer effektiv väg till marknad, särskilt då ANXV bedöms vara den enda

läkemedelskandidaten under utveckling som skulle kunna erbjuda en behandling av orsaken till RVO via helt ny verkningsmekanism. Bolaget har därför tagit det strategiska beslutet att bredda patientpopulationen och satsa på RVO. Möjligheten att ansöka om sär läkemedelsstatus för CRVO som en del av en utvecklingsplan för RVO kvarstår dock och kommer att undersökas närmare framöver.

Vi genomför nu en företrädesemission om sammanlagt 78 MSEK som vid fullt nyttjande av teckningsoptionerna beräknas räcka till och med åtminstone första kvartalet 2020. Likviden kommer framför allt att användas för att slutföra fas I-studien, men även till förberedelse av fas II-studien.

**Jamal El-Mosleh** – verkställande direktör  
Annexin Pharmaceuticals AB (publ)



# Bakgrund och motiv

Under 2017 har ett antal steg tagits för att implementera Bolagets strategi, till exempel en förstärkning av såväl styrelse som ledning. Bolaget har säkerställt en optimerad *E. coli* cell-linje för storskalig tillverkning och påbörjat prekliniska säkerhetsstudier. Bolaget avser att ansöka om start av klinisk fas I-studie på friska frivilliga under tredje kvartalet 2018 samt planerar för en efterföljande klinisk effektstudie (fas II) vid behandling av patienter med retinal venocklusion (RVO).

Annexin har beslutat att genomföra den förestående emissionen om cirka 52 MSEK samt upp till ytterligare cirka 26 MSEK genom teckningsoptioner. Baserat på nuvarande strategi, utvecklingsplaner och omvärldsförhållanden förväntas nettolikviden från företrädesemissionen vara tillräckligt för att finansiera Bolagets verksamhet åtminstone de kommande 12 månaderna.

I syfte att säkerställa Bolagets kapitalbehov fram till dess att likviden från företrädesemissionen är Bolaget tillhanda har huvudägaren Mikael Lönn beviljat Bolaget ett kortfristigt lån om upp till 9 MSEK, varav 0 SEK har ianspråktagits, motsvarande sitt teckningsåtagande i företrädesemissionen. Bryggglånet har ingåtts till marknadsmissiga villkor och löper till dess att företrädesemission har slutförts.

## Emissionslikvidens användning

### Likvid från units (maj 2018)

Emissionslikviden (cirka 45 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader och premieersättning för garantiåtagande om totalt cirka 7 MSEK) planeras att fördelas prioriterat enligt nedan:

- Säkerhets- och toxstudier: cirka 10–15 %
- Klinisk fas I-studie: cirka 20 %
- CMC (produktion): cirka 10–15 %
- Forskning och utveckling: cirka 5–10 %
- Immateriella rättigheter: cirka 5 %
- Personalkostnader: cirka 20–25 %
- Övriga kostnader: cirka 15 %

### Likvid från optionsinlösen (mars 2019)

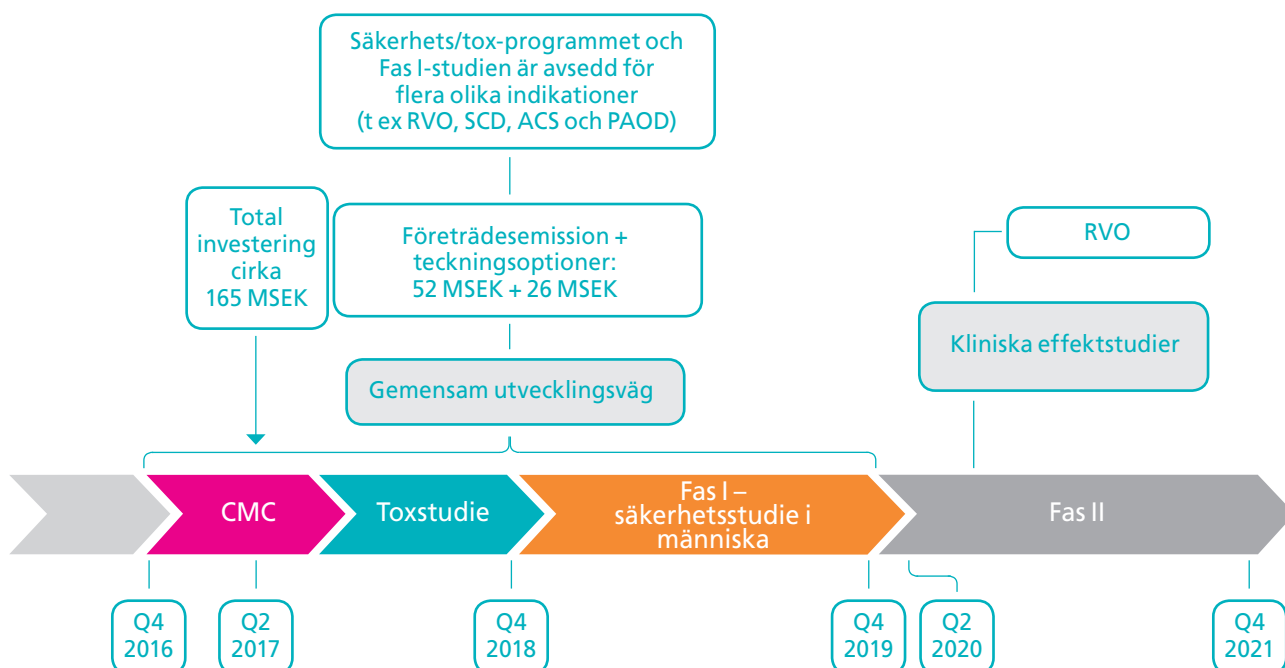
Emissionslikviden (cirka 24,8 MSEK – efter avdrag för emissionskostnader om cirka 1,2 MSEK) planeras att fördelas prioriterat enligt nedan:

- Klinisk fas I-studie: cirka 40 %
- Klinisk fas II-studie (förberedelse): cirka 25 %
- CMC (produktion): cirka 2 %
- Immateriella rättigheter: cirka 5–10 %
- Personalkostnader: cirka 10–15 %
- Övriga kostnader: cirka 10–15 %

Annexins målsättning är att ingå partnerskap för ANXV vid behandling av retinal venocklusion (RVO) tidigast efter genomförd klinisk fas II-studie. Ett fortsatt utvecklingsarbete till och med en klinisk effektstudie (fas II) skulle enligt styrelsen – efter nu förestående emission – kräva ytterligare kapitaltillskott.

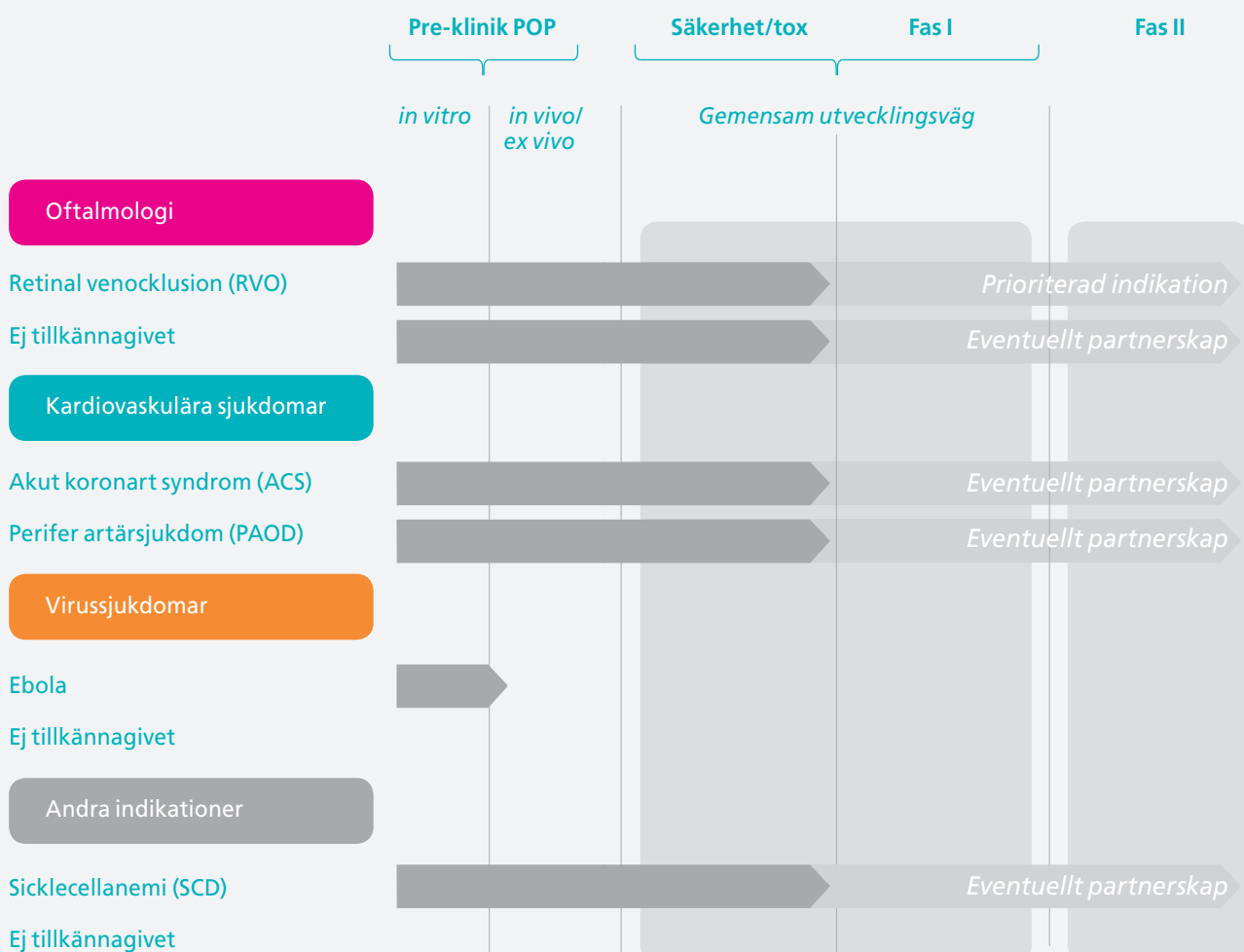
## Bolagets utvecklingsstrategi

Klinisk fas I-studie möjliggör för satsning i flera indikationer.



## Potentiella indikationer

Eventuellt partnerskap/utlicensiering/försäljning av RVO-projektet förväntas tidigast efter genomförd fas II-studie.



## Erbjudandet i sammandrag

**Emissionsvolym:** Företrädesemissionen omfattar högst 11 789 088 aktier vilket vid full teckning inbringrar cirka 52 MSEK. I det fall emissionen blir fulltecknad och samtliga 5 894 544 vidhängande teckningsoptioner nyttjas tillförs Bolaget ytterligare cirka 26 MSEK. En unit består av två (2) aktier och en (1) vederlagsfri teckningsoption av serie TO2.

**Företrädesrätt:** Den som på avstämningsdagen den 26 april 2018 är aktieägare i Annexin äger företrädesrätt att teckna units i företrädesemissionen i relation till tidigare innehav av aktier. Sista dag för handel inklusive rätt att teckna units är den 24 april 2018. Första dag för handel exklusive rätt att teckna units är den 25 april 2018. En (1) befintlig aktie ger en (1) uniträtt och en (1) uniträtt ger rätt att teckna en (1) unit.

**Teckningstid:** 2 – 17 maj 2018.

**Teckningskurs:** 8,80 SEK per unit, det vill säga 4,40 SEK per aktie och teckningsoptionerna emitteras vederlagsfritt. Courtage utgår ej.

**Handel med uniträtter:** 2 – 15 maj 2018.

**Handel med BTU:** Från och med 2 maj 2018 till dess att emissionen är registrerad hos Bolagsverket.

**Antal aktier innan emission:** 5 894 544 aktier.

**Aktiens ISIN-kod:** SE0009664154.

**Värdering:** Cirka 26 MSEK (pre-money).

**Marknadsplats:** Annexins värdepapper handlas på First North.

**Tecknings- och garantiåtaganden:** Annexin har erhållit skriftliga teckningsåtaganden (43 %) och garantiåtaganden (57 %) motsvarande 100 % av den initiala emissionslikviden. Dessa är inte säkerställda genom pantsättning, spärrmedel eller liknande arrangemang.

**Teckningsoptioner:** En (1) teckningsoption av serie TO2 (med ISIN-kod SE0011090232) berättigar innehavaren till teckning av en (1) ny aktie i Bolaget under perioden 4 – 15 mars 2019 till 4,40 SEK per aktie.

### Risikfaktorer och hänvisning till prospekt

Denna informationsbroschyr är en introduktion till Annexins emission. Informationen i denna broschyr ska betraktas som marknadsföringsmaterial. För fullständig information om emissionen, Bolaget och potentiella risker hänvisas till prospektet som finns tillgängligt på [www.annexinpharma.com](http://www.annexinpharma.com).

## Referenslista

- <sup>i</sup> Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; **82**(2): 331–71
- <sup>ii</sup> Creutz CE, et al. Protection of the Membrane Permeability Barrier by Annexins. *Biochemistry* 2012; **51**(50): 9966–83
- <sup>iii</sup> Gerke V, Moss SE. Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; **82**(2): 331–71
- <sup>iv</sup> Bouter A, et al. Review: Annexin-A5 and cell membrane repair. *Placenta* 2015; **36**: S43–S9
- <sup>v</sup> Ewing MM, et al. Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**(1): 95–101
- <sup>vi</sup> Bouter A, et al. Annexin-A5 assembled into two-dimensional arrays promotes cell membrane repair. *Nature Communications* 2011; **2**
- <sup>vii</sup> Rand JH, et al. Antiphospholipid antibodies promote coagulation by disrupting the crystal structure of the annexin A5 anticoagulant shield over phospholipid bilayers: Morphologic and functional evidence. *Blood* 2002; **100**(11): 55A–A
- <sup>viii</sup> Sadoudi S, et al. AN IMBALANCE BETWEEN PLASMA ANNEXIN-A5 AND PHOSPHATIDYLSE-RINE EXPRESSION IN ERYTHROCYTES PROMOTES VASCULAR INJURY DURING SICKLE CELL DISEASE. *Haematologica* 2016; **101**: 295–6
- <sup>ix</sup> Gonzalez-Conejero R, et al. A common polymorphism in the annexin V Kozak sequence (-1C>T) increases translation efficiency and plasma levels of annexin V, and decreases the risk of myocardial infarction in young patients. *Blood* 2002; **100**(6): 2081–6
- <sup>x</sup> Klement K, et al. Accumulation of annexin A5 at the nuclear envelope is a biomarker of cellular aging. *Mechanisms of Ageing and Development* 2012; **133**(7): 508–22
- <sup>xi</sup> Wautier MP, et al. Red blood cell phosphatidylse-rine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost* 2011; **9**(5): 1049–55

Empowering the body to fight vascular diseases

## Finansiell rådgivare

Redeye AB  
Box 7141  
103 87 Stockholm  
08 5450 1330  
[www.redeye.se](http://www.redeye.se)

## Legal rådgivare

Wistrand Advokatbyrå  
Box 7543  
103 93 Stockholm  
08 50 72 00 00  
[www.wistrand.se](http://www.wistrand.se)

## Emissionsinstitut

Hagberg & Aneborn Fondkommission AB  
Valhallavägen 124  
114 41 Stockholm  
[www.hagberganeborn.se](http://www.hagberganeborn.se)



Annexin Pharmaceuticals AB (publ)  
Norrtullsgatan 6  
SE-113 29 Stockholm  
Sweden  
E-mail: [info@annexinpharma.com](mailto:info@annexinpharma.com)  
[www.annexinpharma.com](http://www.annexinpharma.com)